

実験動物の麻酔法

倉 林 譲

岡山大学自然生命科学研究支援センター動物資源部門

医学の実験研究において麻酔技術を用いることは、実験動物福祉上非常に重要なことである。実験動物に必要な以上の苦痛を与える可能性を有するいろいろな処置を行う場合には、実験動物の適正なハンドリングを行うことは当然なことではあるが、同時に適切な鎮静、鎮痛ならびに麻酔を行うことが大切である。米国では GLP および NIH の「実験動物の管理と使用に関する指針」(1985)が整備されており、その中には麻酔技術と鎮痛について定められている。一方、わが国では「動物の愛護及び管理に関する法律」(平成 12 年 12 月、法律第 105 号一部改定)ならびに「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」(昭和 55 年 3 月 27 日、総理府告示第 6 号)等が定められている。さらに文部省は昭和 62 年 5 月、学術国際局長通知として「大学等における動物実験について」の文書を各大学長宛に送付し、実験動物の福祉に関して注意を喚起した。その中に織り込まれた最重要項目は、

実験動物の苦痛排除である。実験動物の具体的な苦痛排除手段は、麻酔であるといっても過言ではない。以下に実験動物の麻酔ならびに鎮痛法について略述する。

A. 実験動物の麻酔法

麻酔法の種類には表 1 に示すごとく、全身麻酔、局所麻酔ならびに特殊麻酔がある。実験動物分野では、全身麻酔を使用することが非常に多く、局所麻酔を使用するのは中動物以上の大きさを有する実験動物に比較的多く用いられ、特殊麻酔を使用するのはごく僅かの特殊実験のみに使用される。

1) 全身麻酔法 : 全身麻酔は、意識消失、無痛、筋弛緩、自律神経遮断作用があり、麻酔薬が中枢神経系の働きに影響を与えており、二次的にも呼吸、循環、代謝機能にも影響を及ぼしている。例えば、静脈注射の過量によって生ずる呼吸抑制で

表 1 麻酔の種類

全身麻酔 general anesthesia

投与された全身麻酔薬 (general anesthetics) が血流によって中枢神経系に作用し、無痛 (analgesia) 状態をもたらすもので、意識の消失を伴う。投与経路によって、次のように分類される。

- (1) 吸入麻酔 inhalation anesthesia
- (2) 静脈麻酔 intravenous anesthesia
- (3) 筋肉内麻酔 intramuscular anesthesia
- (4) 腹腔内麻酔 intraperitoneal anesthesia
- (5) 直腸麻酔 rectal anesthesia

局所(部分)麻酔 local (regional) anesthesia

末梢神経に局所麻酔薬 (local anesthetics) を注入して無痛を得るもので、意識は保たれたままである。神経の遮断部位によって次のように分類される。

- (1) 表面麻酔 surface (topical) anesthesia
- (2) 局所浸潤麻酔 infiltration anesthesia
- (3) 周囲浸潤麻酔 field block
- (4) 伝達麻酔 (神経ブロック) conduction anesthesia (nerve block)
 - a) 脊髄麻酔 spinal anesthesia
 - b) 硬膜外麻酔 epidural anesthesia
 - c) 神経幹または神経叢遮断 (狭義の伝達麻酔)

特殊な麻酔法

- (1) 冷凍麻酔 refrigeration anesthesia, cryoanesthesia
- (2) 低体温麻酔 induced (controlled) hypothermia
- (3) 人工冬眠 hibernation anesthesia
- (4) 低血圧麻酔 induced (controlled) hypotension anesthesia
- (5) N L A neuroleptanalgesia
- (6) 電気麻酔 electroanesthesia
- (7) ハリ麻酔 acupuncture anesthesia

死亡する事故は、経験の浅い実験研究者によって日常茶飯事に発生されている。安全性の高い吸入麻酔といえども、その麻酔薬の過量による呼吸抑制や血圧降下作用等による麻酔事故は希ではない。

また、麻酔薬の過量投与のみならず、ハンドリングの未熟さによる実験動物の不安感、麻酔深度にも影響を与えかねないし、ハロタンと筋弛緩薬であるサクシニルコリンの併用で合併症を起したり、ブタでは悪性過高熱などの合併症がたびたび発生することがある。このように全身麻酔を施す場合には、いろいろなアクシデントが発生することを予期しなければならない。動物実験を行う場合には、人手が少ないこともあり細心の注意が必要である。特に次のことが重要である。

- a) 動物実験を行う際には、実験動物に対し疼痛、不快感を一切与えてはならないので、麻酔技術の修得が必要である。
- b) 術者は、手術を完全に行うために、技術の修熟は勿論、術野の十分な露出、無菌的処置、出血をできるだけ少なくする必要性がある。
- c) 麻酔を施す者は、各種実験動物に適切な麻酔薬、麻酔方法等の麻酔手技を修熟し、過失のないように努めなければならない。麻酔に関連した神経・呼吸・循環・代謝・酸塩基平衡・薬理・麻酔薬・呼吸回路・器具等について熟知する必要性がある。

2) 鎮静・麻酔処置前の注意

実験動物の鎮静 (sedation) は、適切な動物実験のためのみならず、実験動物福祉の観点からも非常に大切な事項である。

実験動物の鎮静には、まず実験動物を適切な環境におくことである。ケージの広さが十分であり、ケージの材質が動物にとって優しく、洗浄・消毒が容易かつ簡便であり、飼育室・実験室の温度・相対湿度が至適であること。糞尿等による空気汚染のないよう努め、室内の照明・光質の適正化、昼夜の適正照明時間、無騒音化等についても十二分に考慮する必要性がある。また、腐敗飼料を投与したり、自動給水装置の故障等による実験動物の脱水症状 (dehydration) は、全身麻酔処置を行う場合には非常に危険な状況になりかねないので注意が必要である。また、麻酔前に粗暴な取扱いや固定等は、不安を与えるので好ましくない。また、微生物等に感染し健康を損なっている実験動物への麻酔については、麻酔事故が多発するので使用しない方がよい。また、施設へ動物の搬入を行って間もなく麻酔を施すと予後不良のことが多いので、輸送中の疲労・脱水・空腹等が回復してから麻酔を施すべきである。

また、麻酔量の決定をする場合、体重が重要な因子となるので体重測定が不可欠である。この場

合には実験動物の体に触れなければならないので、恐怖心を与えない適切なハンドリングが必要である。万一、動物に不安を与えるようなハンドリングをした時は、呼吸器系・循環器系の興奮を来とし、吸入麻酔の時には急速導入 (rapid induction) を来す恐れがある。この場合には危険な状態になりかねないので特に注意をして欲しい。

また、ある種の疾患、例えば自律神経失調症には鎮静薬の内服や麻酔薬の副作用を予防するために投薬が必要になることがある。これを麻酔前投与 (薬) (pre-anesthetic medication または premedication) と呼び、手術を行う場合実験動物の精神状態を保護すると共に、麻酔の導入を安全かつ円滑に行い、良好な麻酔経過を得ることにより、実験動物を安全に管理することを目的とするものである。これらに用いる薬剤には、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、フェンタニール、ペンタゾシン、ペントバルビタール、セコバルビタール、フェノバルビタール、クロルプロマジン、プロメタジン、ジアゼパム、ハイドロキシジン、ドロペリドール等がある。

表2に、トランキライザーならびに抗コリン作動薬の薬用量を示す。

3) 実験動物の鎮痛

実験動物の鎮痛 (analgesia) とは、何らかの手段で中枢神経系に作用して意識が消失することなく疼痛を取り除くか、あるいは緩和することを行う。この鎮痛の手段として、一般には鎮痛薬 (analgesic) が用いられる。

鎮痛は、麻酔と同様に疼痛を取り除く処置であって、全身麻酔薬、局所麻酔薬、鎮痛薬などによる処置に区別される。従って、実験動物の苦痛排除手段は、全身麻酔薬によるものもあれば、局所麻酔薬によるものもある。しかし、動物実験中特に疼痛が激しい処置を施す場合には、鎮痛薬を使用するのが望ましい。

鎮痛薬には、麻薬性鎮痛薬と解熱性鎮痛薬とに2大別される。麻薬性鎮痛薬とは、モルフィン、コデイン、ペチジン、レボルファノール等で、鎮痛作用のほか、麻酔作用、呼吸抑制、鎮咳、止しゃ作用があり、耐薬性、習慣性が強い。これらは麻薬であるので、使用が制限されている。

解熱性鎮痛薬とは、アミノピリン、アンチピリン、フェナセチン、アセチルサリチル酸などで鎮痛作用と解熱作用、消炎作用もある。これは、麻薬性鎮痛薬と比較し鎮痛作用ははるかに弱い。これらの鎮痛薬が麻酔前投薬 (premedication) として投与される事が少なくない。麻酔前投薬には次のような利点がある。

- 1) 麻酔導入時のストレスを除くのを助け、恐怖心

表2 トランクライザーおよび抗コリン作動薬の用量

| 動物種 | アセプロマジン | | クロールプロマジン | | プロマジン | | メプロバメート | | ジアゼパム | | アトロピン | |
|--------|----------------|-------------------|------------|-------------------|------------------|-----------|-------------|--------------|-----------------|-----------|---------------|-------------------|
| | mg/kg | 投与経路 | mg/kg | 投与経路 | mg/kg | 投与経路 | mg/kg | 投与経路 | mg/kg | 投与経路 | mg/kg | 投与経路 |
| ネコ | 0.2-0.5 1-3 | i.m. i.v. p.o. | 1-2 2-4 | i.m. i.v. p.o. | 2-4 i.m. i.v. | | 20 50 | i.p. p.o. | 1.0 max 5.0 | | 0.02- 0.05 | |
| 子ウシ | 0.1 | i.v. | 1-3 | i.m. | 1-2 | i.m. i.v. | | | | | 効果なし | |
| トリ、ハト | | | 0.5-1.5 | i.m. | 0.5 | i.m. | | | | | | |
| イヌ | 0.1-0.5 | i.m. i.v. s.c. | 1-2 2-4 | i.m. i.v. p.o. | 2-4 i.m. i.v. | | 200- 400 | p.o. | 1.0 max 20.0 | i.m. i.v. | 0.02- 0.05 | s.c. i.m. i.v. |
| モルモット | | | 0.5 | i.m. | 0.5-1 | i.m. | 100 | i.m. | 2.5 | i.m. i.p. | 0.02- 0.05 | s.c. i.m. i.v. |
| ハムスター類 | | | 0.5 | i.m. | 0.5-1 | i.m. | 100 | i.m. | 5.0 | i.p. | 0.02- 0.05 | s.c. i.m. i.v. |
| サル | 0.5-1 | s.c. i.m. | 1-3 2-5 | i.m. p.o. | 2-4 i.m. | | 100- 400 | p.o. | 1.0 | i.m. i.v. | 0.05 | s.c. i.m. i.v. |
| マウス | | | 0.5 | i.m. | 0.5 | i.m. | 100 | i.m. | 5.0 | i.p. | 0.02- 0.05 | s.c. i.m. i.v. |
| ウサギ | 1.0 | s.c. i.m. | 1-3 | i.m. | 1-2 | i.m. | 50-100 | i.m. | 1.0 | i.m. i.v. | 0.1-0.2 | s.c. i.m. i.v. |
| ラット | | | 0.5 | i.m. | 0.5-1 | i.m. | 150 | i.m. | 2.5 | i.p. | 0.02- 0.05 | s.c. i.m. i.v. |
| ヒツジヤギ | 0.1-0.2 | i.m. i.v. | 1-3 | i.m. | 1-2 | i.m. | | | | | 効果なし | |
| ブタ | 0.2 | i.m. i.v. | 1-3 | i.m. | 1-2 | i.m. | | | 1-2 | i.m. i.v. | 0.1 | s.c. i.m. i.v. |

(Canadian Council on Animal Care: Guide to the Care and Use of Experimental Animals, Volume 1, 1980 より引用)

* アトロピンは、外科手術前30～40分に投与する。

* i.m.: 筋肉内投与, i.v.: 静脈内投与, p.o.: 経口投与, s.c.: 皮下投与, i.p.: 腹腔内投与を要す。

表3 鎮痛薬、催眠薬ならびに鎮静薬の用量

| 動物種 | アセチルサリチル酸 | | メペリジン | | イノバーベット | | キシラジン | | アルファキサロン- アルファドロン | |
|--------|-----------|--------------|-------------|-------------------|--------------|--------------|-------|------|----------------------|--------------|
| | mg/kg | 投与経路 | mg/kg | 投与経路 | mg/kg | 投与経路 | mg/kg | 投与経路 | mg/kg | 投与経路 |
| ネコ | 10 | p.o. 1日2回 | 2-4 5-10 | s.c. i.m. p.o. | | | 1-2 | i.m. | 9 12 | i.v. i.m. |
| 子ウシ | 900 | p.o. | | | | | 0.1 | i.m. | | |
| イヌ | 10 | p.o. 1日3回 | 5-10 | s.c. i.m. p.o. | 0.2-0.5 | i.m. | 1-2 | i.m. | 禁忌 | |
| ヤギ | 900 | p.o. | 200-300 | i.m. | 0.05 | | 0.05 | i.m. | | |
| モルモット | 270 | i.p. | 2 | i.m. | 0.5-1.0 | i.m. | | | 10-20 | i.v. |
| ハムスター類 | 240 | i.p. | 2 | i.m. | 0.1 10%希釈 | i.p. | | | | |
| マウス | 400 | s.c. | 2 | i.m. | 0.1 10%希釈 | i.p. | | | 10-20 90 | i.v. i.p. |
| サル類 | 100 | p.o. | 11 | i.m. | 0.1-0.2 | i.m. | 1-2 | i.m. | 6-9 12-18 | i.v. i.m. |
| ウサギ | 500 | p.o. | 2 | i.m. | 0.2-0.3 | i.m. | 3.0 | i.v. | 6-9 | i.v. |
| ラット | 450 | p.o. | 2 | i.m. | 0.2-0.4 | i.p. i.m. | | | 10-20 | i.v. |
| ヒツジ | 900 | p.o. | 500 | i.m. | | | 1.0 | i.m. | | |
| ブタ | 900 | p.o. | 200-500 | i.m. | | | | | 2 5 | i.v. i.m. |

(Canadian Council on Animal Care: Guide to the Care and Use of Experimental Animals, Volume 1, 1980 より引用)

- 回数: 1日2回あるいは1日3回の指示がなければ1日1回。
- メペリジンは肝障害あるいは肝疾患のある実験動物においては禁忌。
- イノバーベットはフェンタニール0.4mg/mlにドロペリドール20mg/mlを加えたもの。
- キシラジンはウシを除く食用動物においては制限する。
- サファンは体重1kgに対して12～14mg急速投与すれば、鳥類に対する麻酔薬として有用である。
- i.m.: 筋肉内投与, i.v.: 静脈内投与, p.o.: 経口投与, s.c.: 皮下投与, i.p.: 腹腔内投与を要す。

表4 各種動物における静脈麻酔薬の標準投与量

| | ペントバルビタール (mg/kg i.v.) | チオペンタール (mg/kg i.v.) | 塩酸ケタミン (mg/kg i.v.) |
|-------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|
| サル類 | 10～12 | 15～20 | 5～25 |
| ヒツジ | 20～30 | 10～15 | 20～40 |
| ブタ (30kg以下) | 20～30 | 6～9 | 10～30 |
| イヌ | 25～30 | 10～20 | 20～30 (10～20mg/kg i.v.) |
| ネコ | 25～30 | 10～20 | 20～30 (10～20mg/kg i.v.) |
| ウサギ | 30～40 | 25～30 | 22～44 |
| ラット | 30～40 | 25～30 | 22～44 |
| マウス | 30～40 | 25～30 | 22～44 |
| ハムスター類 | 危険 | | |
| モルモット | 危険 | | |

*i.v.: 静脈内投与, i.m.: 筋肉内投与を表わす。(獣医実験動物学, 1990より引用)

ならびに不安を減ずる。

2) 麻酔導入に必要な麻酔薬の容量を減少することができる。

3) よりスムーズな麻酔導入が得られる。

4) 麻酔からの円滑な覚醒が得られる

5) エアウェイ (気道) と共にバイトブロック (咬合阻止器) 付近からの唾液ならびに気管枝からの分泌物の量を減少させる。

6) 血管-迷走神経反射を遮断する。

7) 手術前の疼痛を緩和し、手術後直後における疼痛を最小限にする。

また、全身麻酔薬をもってしても完全に鎮痛しきれないものがある。例えばバルビツール酸誘導体系麻酔薬では、真の鎮痛作用を有しない麻酔薬である。また、麻酔作用そのものが短時間しか作用しない麻酔薬においても、鎮痛薬等の麻酔前投薬を行っておけば、小手術は可能であることが少なくない。しかしながら、このような方法は推奨されるべきものではなく、やはり完全な麻酔前投薬と全身麻酔薬を施し、実験動物には何ら苦痛を感じさせること無く実験処置ができることが、最良の方法であることを忘れてはならない。ただし、ニューロレプタン鎮痛薬 (NLA) はこの限りではなく、広く応用されている。

表3に各鎮痛薬・催眠薬・鎮静薬等の薬用量を示す。

4) 全身麻酔

全身麻酔とは、「意識が消失し、手術刺激に対して生体にとって不利な体勢および自律神経反射が抑制された状態」であり、外科手術を遂行させる目的で利用されるものである。全身麻酔の内容を知覚遮断、反射の抑制、意識消失、運動遮断と分けることがあるが、この場合の知覚遮断の意味は、脳に知覚入力到達しても、脳の反応性が減弱あ

るいは消失している状態で、知覚入力そのものを遮断する局所麻酔とは明らかに異なる。しかし、このような全身麻酔の作用機序については、現在のところ不明な点が少なくない。

a) 注射麻酔: 表4に示すように、投与経路によって静脈麻酔、筋肉内麻酔、腹腔内麻酔等に分けることができる。

* 静脈麻酔: 麻酔薬を静脈内に注射して得られる全身麻酔である。静脈麻酔薬には、バルビタール、プロパニジド、塩酸ケタミン、アルファキサロン-アルファドロン (アルファジオン)、ガンマーハイドロオキシ酪酸、エトミデートなどの狭義の麻酔薬の他に、ジアゼパム等のベンゾジアゼピン誘導体、麻薬性鎮痛薬、ドロペリドール、局所麻酔薬などまでを包含させることもある。簡便さの点では他法の追従を許さないが、覚醒するまでには、一定の時間が必要な上、その時間や程度が個体の諸条件によって変動するために、調節性や安全性に問題点がある。

* 筋肉内麻酔: バルビツール酸誘導体麻酔薬や塩酸ケタミン等の筋肉内麻酔によっても全身麻酔が可能であるが、調節性に欠ける欠点を有する。

* 腹腔内麻酔: バルビツール酸誘導体麻酔薬を腹腔内へ注射することによって、筋肉内麻酔よりやや早めの麻酔導入ができるが、調節性に欠けている。

(1) バルビツール酸誘導体: 睡眠作用が強力で、循環器系・呼吸器系の抑制が強い。

一方、鎮痛作用や筋弛緩作用はなく、疼痛域値はむしろ低下させる。

* ペントバルビタール: 商品名; ネンプタール、ソムノベンチル等は、イヌ・ネコ等で静脈麻酔・腹腔内麻酔で用いられる。

* チオペンタール・チアミラール: 商品名; ラボ

表5 各種吸入麻酔薬の物理化学的性状

| 一般名 | 窒素化合物 | 炭化水素型 | | エーテル型 | | |
|-------------|---|---|---|--|--|--|
| | 亜酸化窒素(笑気) | ハロタン | トリフルオロエタン | エンフルラン | イソフルラン | ジエチルエーテル |
| 商品名 | 笑気 | ハロタン フロセシ | サイクロプロパン | エトレン | フォーレン | エーテル |
| 科学名 | Dinitrous monoxide | Bromo-chlorofluoro ethane | Trimethylene | Chloro-trifluoro- ethyl difluoro methyl ether | Chloro-trifluoro- ethyl difluoro methyl ether | Diethyl ether |
| 構造式 | $N \equiv N = O$ | $\begin{array}{c} Br & F \\ & \\ H-C-C-F \\ & \\ O & F \end{array}$ | $\begin{array}{c} H_2 \\ \\ H_2C-C-H_2 \end{array}$ | $\begin{array}{c} O & F & F \\ & & \\ H-C-C-O-C-H \\ & & \\ F & F & F \end{array}$ | $\begin{array}{c} F & H & F \\ & & \\ F-C-C-O-C-H \\ & & \\ F & O & F \end{array}$ | $\begin{array}{c} H & H & H & H \\ & & & \\ H-C-C-O-C-C-H \\ & & & \\ H & H & H & H \end{array}$ |
| 分子量 | 44.02 | 197.39 | 42.08 | 184.49 | 184.49 | 74.12 |
| 沸点(℃) | -88.5 | 50.2 | -32.86 | 56.5 | 48.5 | 34.6 |
| 比重 液体(空気=1) | 1.53 | 6.8 | 1.46 | 6.3 | 6.4 | 2.6 |
| 比重 液体(水=1) | - | 1.87 | - | 1.52 | 1.496 | 0.718 |
| 蒸気圧 (mmHg) | | | | | | |
| 20℃ | 39600 | 242 | 5600 | 175 | 250 | 442 |
| 25℃ | 44840 | 290 | | 218 | 295 | 535 |
| 37℃ | 54200 | 495 | 8000 | 345 | 460 | 790 |
| 分配係数 (37℃) | | | | | | |
| 水/ガス | 0.44 | 0.86 | 0.22 | 0.78 | 0.7 | 13.0 |
| 血液/ガス | 0.47 | 2.3 | 0.47 | 1.90 | 1.48 | 12.0 |
| 脂肪/ガス | 1.4 | 224 | 11.2 | 98.5 | 94.0 | 50.2 |
| 油/ガス | 3.0 | 185 | 14.0 | 111.0 | 94.5 | 66 |
| 可燃性 | - | - | + | - | - | + |
| 爆発性 | - | +大気中 +酸素中 10% | +大気中 2.4~10.3% 酸素中 2.4~60% | - | - | +大気中 1.85~36.5% 酸素中 2.1~82.0% |
| 不純物 | NO ₂ , CO ₂ , CO H ₂ , H ₂ O | HCl, HBr ジクロロヘキサフルオロエタン ジクロロエタン チモール (0.01%) | プロピレン, プロパン, シクロヘキサン | - | - | ペルオキシド, アセトアルデヒド, エタノール, ジフェニルアミン 0.001% 可 |
| 安定剤 | - | - | - | - | - | - |
| ソーマライム併用 | 可 | 可 | - | 可 | 可 | 可 |

(最新麻酔学, 1985より引用)

ナル、チオバル・イソゾール、アミパンソーダ等は、超短時間作用性で、静脈内投与でイヌ・ネコなどでは、5-15分程度の麻酔が得られる。主に吸入麻酔の導入と小手術に使用される。

(2)塩酸ケタミン:主に筋肉内・静脈内投与の何れの方法でも非動化ができる。鎮痛作用は強いが、内臓痛には効果が弱く、筋弛緩作用も弱い。新皮質や視床を抑制するが、大脳辺縁系を逆に賦活化する。したがって、手術中の刺激と無関係な体動を見ることがある。血圧は上昇、呼吸は中等度抑制、特に小げっ歯類では外科手術麻酔期を来す麻酔量では、重度の呼吸抑制を来し易い。唾液・気道分泌は興奮のため、多くの動物では硫酸アトロピンの前投与が好んで使用される。

(3)バランス麻酔:麻酔の目的である中枢の遮断・鎮痛・筋弛緩等の作用を有する薬剤を併用してバランス良く麻酔状態を得る麻酔方法をいう。はじめに開発されたのが、合成薬である鎮痛薬であるフェンタニールと自律神経遮断薬のドロペリドールを組み合わせた神経遮断麻酔(NLA; neurolept-anesthesia)である。これをもとに、フェンタニール・フルアニゾンとミダゾラムの組み合わせは、げっ歯類やウサギに最適とされている。また、フェンタニールとメトミダイトの混合剤は、小げっ歯類の麻酔に適している。

(4)その他の静脈麻酔:アルファシオン、ウレタン

およびアルファクロラロース等があり、後2者は発癌性があるので使用されなくなりつつある。

b) 吸入麻酔:吸入麻酔薬の物理化学的性状については、表5に示す通りである。

気化麻酔ガスを吸入させて全身麻酔を施す方法で、ガス麻酔薬と揮発生麻酔薬に分類される。笑気ガス、サイクロプロパンはガス麻酔薬であり、ジエチルエーテル、ハロタン、エンフルレン、イソフルレン、セボフルレン等は揮発生麻酔薬である。その作用機序は、吸入された麻酔ガスは肺胞細胞から血中に入り、脳に運ばれて中枢神経系に作用することによって全身麻酔が得られる。吸入麻酔薬濃度の増加や減少が、脳内の麻酔薬濃度に敏感に反応し、麻酔深度の調節性については、他の麻酔法の追従を許さない。

(1)笑気ガス(亜酸化窒素、N₂O):笑気は、呼吸循環器系の抑制がほとんど無く、麻酔の導入、覚醒もきわめて速い。化学的にも安定で、生体内で代謝されることはない。麻酔作用は、極めて弱く、1MACが100%以上のため、単独では手術麻酔期は得られない。しかし、酸素と笑気とを1:1、1:2あるいは1:3に混合させたガスを、ハロタン、エンフルレン、イソフルレン、セボフルレンなどの吸入麻酔薬と併用することにより、後者の必要濃度を低下させることが出来、呼吸循環器系機能の抑制

表6 各種動物におけるおもな吸入麻酔薬の強度 (IMAC)

| | 笑 気 (%) | ハ ロ タ ン (%) | サイクロプロパン (%) | エンフルラン (%) | イソフルラン (%) | エ ー テ ル (%) |
|-----|------------|------------------|------------------|---------------|---------------|----------------|
| サル | 200 | 0.89, 1.15 | | 1.84 | 1.28 | |
| イヌ | 188, 222 | 0.86, 0.87 | 15.9, 17.5, 20.6 | 2.2, 2.06 | 1.28 | 3.04, 3.29 |
| ネコ | 255 | 0.82, 1.14 | 19.7 | 1.2, 2.37 | 1.61, 1.63 | 2.1 |
| ウサギ | | 0.82, 1.39 | | 2.86 | 2.05 | |
| ラット | 136 | 1.11, 1.13, 1.17 | 20.5 | 2.21 | 1.38, 1.46 | |
| マウス | 146, 150 | 0.95, 1.00 | | 1.95, 2.19 | 1.34, 1.41 | 3.2 |

(Anesthesiology 53, 1980より引用)

や副作用を軽減でき、導入時間の短縮も可能になる。

(2) ジエチルエーテル: 極めて容易に気化して手術麻酔期が得やすく、麻酔管理が簡単かつ安全で、麻酔深度が深すぎなければ呼吸循環器系の強い抑制はない。しかし、麻酔ガスの刺激性強く、唾液分泌が多く、発咳作用・喉頭痙攣があり、最大欠点は引火性・爆発性があり、電気メス等の火気は厳禁であるため、換気装置の完備されている場所でないとは使用してはならない。

(3) ハロタン: 強力な麻酔薬であり、引火性・爆発性はなく、甘い芳香を有する麻酔ガス故、気道の刺激性は少ない。大部分の実験動物で安全に麻酔を施すことが出来る。気化し易く、麻酔導入・覚醒が極めて速い。しかし、長時間麻酔を施すと麻酔覚醒時間が延長することがある。比較的強い循環器系の抑制が認められ、カテコラミンに対する心筋の感受性が上昇し、不整脈や期外収縮なども認められることがある。

(4) エンフルレン: 本剤は、麻酔深度の調節性に優れている。カテコラミンによる不整脈の発現は少ないといわれている。しかし、ハロタンに代わるほどの利点は見出されていない。

(5) イソフルレン: 麻酔の導入・覚醒がエンフルレンより一段と速く、麻酔深度の調節性は極めて容易で、引火性・爆発性はない。ハロタンに比較すると呼吸抑制作用はやや強いが、循環抑制作用は少なく、吸入麻酔ガスはほぼ完全に呼気中に排泄される。麻酔の導入と覚醒時間は速く調節性に優れているため、最も優れた吸入麻酔薬であるとされている。欠点をあえて挙げるならば、呼吸抑制作用がやや強いことがあげられる。

(6) セボフルレン: イソフルレン同様特に小実験動物に適切な吸入麻酔薬である。麻酔導入ならびに麻酔覚醒が速く、引火性・爆発性がなく安全な吸入麻酔薬である。

各種動物におけるおもな吸入麻酔薬の強度 (IMAC) を、表6に示す。

5) 局所麻酔

麻酔は全身麻酔と局所麻酔に大別される。動物実験の場合には、そのほとんどが全身麻酔を施す事が多いが、中枢神経にまで影響を与える全身麻

酔が最良の方法ではなく、むしろ簡単な小外科手術、急性ならびに慢性疼痛の治療・診断のためには、局所麻酔の方が優れている場合が少なくない。局所麻酔には、次の利点がある

(1) 脳に影響を与えることなく身体の一部に麻酔を行う事は、実験動物の意識を保ち、全身麻酔のような気道を確保する必要性がない。

(2) 全身状態を把握するために、全身麻酔時のような濃厚な看護や監視は必要としない。

(3) 実験処置後も、局所麻酔薬の効果持続時間内は無痛である。

(4) 手術等の実験処置によるストレスが軽減でき、術野からの求心性疼痛刺激が除去でき、内分泌腺への遠心性交感神経ブロックによって、術後にみられる代謝性、内分泌性変化の消失ないしは著しい軽減ができる。

(5) 全身麻酔に比較し、局所麻酔薬価の方が低廉である。

(6) 生体に与える影響は、局所麻酔薬の方が少ないため麻酔事故が起こりにくい。

(7) 局所麻酔薬は、ほとんどすべての全身麻酔の麻酔前投与で、禁忌とはならない。

(8) 実験処置をしている間疼痛を感じずる状況になれば、追加麻酔が可能である。しかし、過量投与を行ってはならない。

一方、局所麻酔薬の欠点もある。

(1) 有意識下の手術より、無意識下の手術の方がヒトの場合好まれる。実験動物の場合、局所麻酔では動物の固定ができず、暴れ回ることあっても一般に好まれない。

(2) 局所麻酔薬が誤って静脈内に流入したり、過量に投与されると全身中毒を来すことがある。

(3) 局所麻酔薬が体質に合わない場合は、ショックを起こすことがある。

(4) 長期間の局所麻酔薬の使用により、神経損傷を来すことがある。

(5) 広範囲に行った場合、低血圧になる場合がある。

* 局所の麻酔状態を調査する方法には、ピンプリック法にて確かめる必要性がある。

* 局所麻酔下での施術中にもショック等の観察のために、脈拍・心電図・動脈圧・呼吸ならびに出血量を適宜監視する必要性がある。

表7 局所麻酔薬の物理化学的特質

| 薬 物 | 芳香環 脂溶性 | 中間鎖 | アミノ基 親水性 | 分子量 (塩基) | pKa (25℃) | 分配係数 | 蛋白結合度 (%) |
|----------|---|-----|-------------|-------------|--------------|------|-----------|
| エステル型 | | | | | | | |
| プロカイン | <chem>H-N-C6H4-COOCH2CH2-N(C2H5)2</chem> | | | 236 | 8.9 | 0.02 | 5.8 |
| テトラカイン | <chem>H9-C4-N-C6H4-COOCH2CH2-N(CH3)2</chem> | | | 364 | 8.6 | 4.1 | 75.6 |
| クロルプロカイン | <chem>H-N-C6H3(Cl)-COOCH2CH2-N(C2H5)2</chem> | | | 271 | 8.7 | 0.14 | - |
| アミド型 | | | | | | | |
| プリロカイン | <chem>CH3-C6H4-NHCOCH(CH3)-N(C3H7)2</chem> | | | 220 | 7.7 | 0.9 | 55 |
| リドカイン | <chem>CH3-C6H4-NHCOCH2-N(C2H5)2</chem> | | | 234 | 7.7 | 2.9 | 約64.3 |
| メピバカイン | <chem>CH3-C6H4-NHCO-N(CH3)CH2CH2CH3</chem> | | | 234 | 7.7 | 2.9 | 約64.3 |
| ブピバカイン | <chem>CH3-C6H4-NHCO-N(CH3)CH2CH2CH2CH3</chem> | | | 288 | 8.1 | 27.5 | 95.6 |
| エチドカイン | <chem>CH3-C6H4-NHCOCH(CH3)-N(C2H5)CH2CH2C3H7</chem> | | | 276 | 7.7 | 141 | 99 |

(局所麻酔エッセンス, 1990より引用)

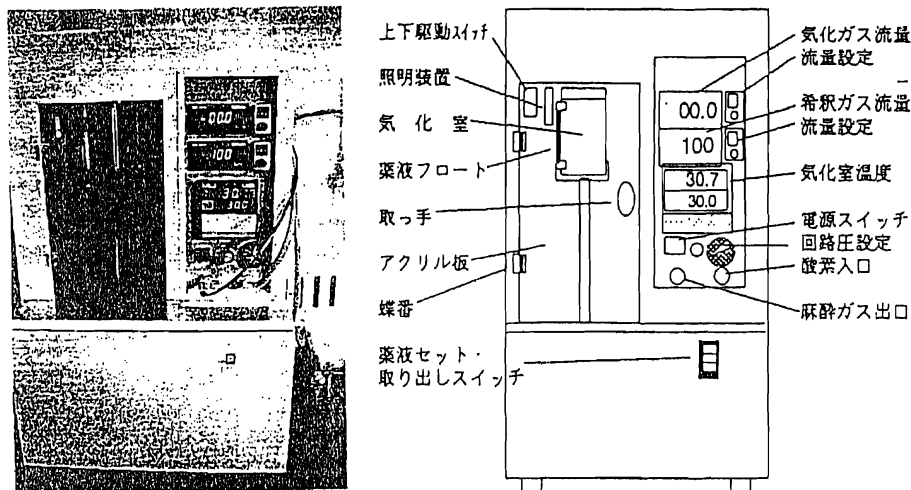


図1 小実験動物吸入麻酔用電子制御式気化装置 (ECAVS)

* 局所麻酔薬の物理化学的特質を表7に示す。

6) 小実験動物吸入麻酔用電子制御式気化装置 (ECAVS)

イヌやネコ等の実験動物の麻酔を施す場合にはヒト用の麻酔器が利用できるが、小実験動物用麻

酔器についてはまだ技術的に困難な問題点があって、完成されていない。その困難な問題点の1つに麻酔薬の気化装置がある。我々は、精度の高い電子制御式の気化装置 (electronic control anesthetics vaporizing system; ECAVS) を開発した。図1には小実験動物吸入麻酔用電子制御式気

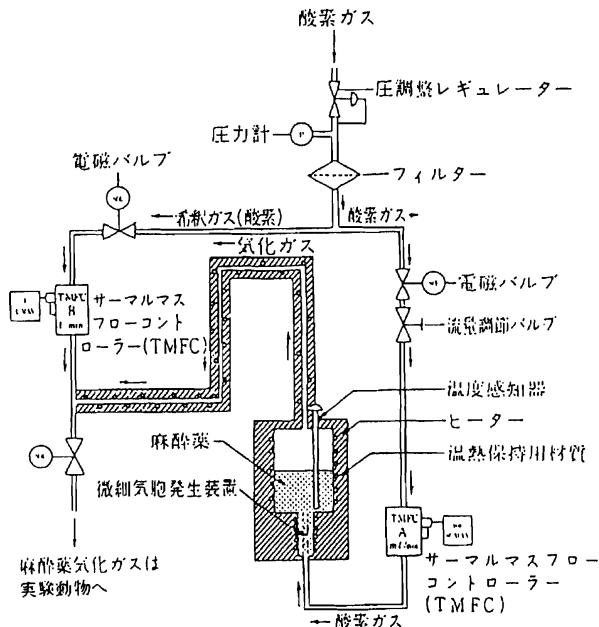


図2 小実験動物吸入麻酔用電子制御式気化装置 (ECAVS) の内部構造

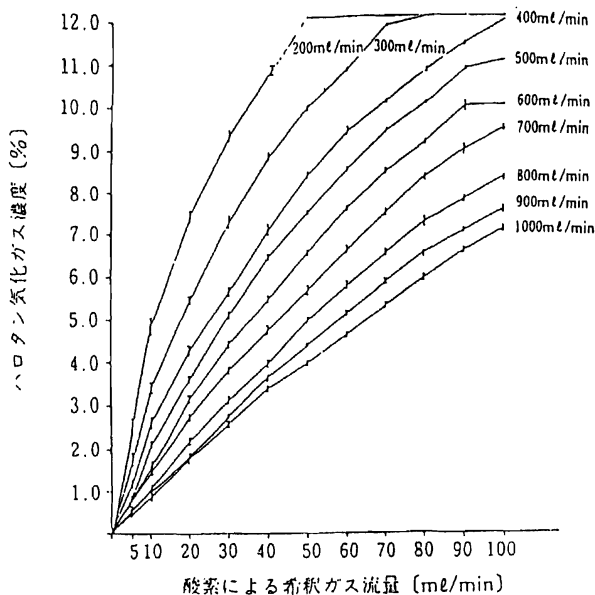


図3 電子制御式麻酔薬気化装置 (ECAVS) によるハロタンのキャリブレーションカーブ

化装置 (ECAVS) の外観を示した。また、図2にはその気化装置の内部構造を示した。

内部構造の特徴的なことは、麻酔薬を気化させるための気化室内へのキャリアーガス (O₂) と麻酔薬を気化させた気化ガスの流量を、2個の質量流量計 (thermal mass flow controller; TMFC) によってガスの流量制御を正確に測量できる気化装置である。イヌ・ネコ・ブタならびに山羊等の中・大動物においては、少々の麻酔ガス濃度が正確でなくとも麻酔を施すことができるが、実験小動物の吸入麻酔を施す場合には、高度な精度が要求される。本装置におけるハロタンのキャリブレーションカーブを、図3に示すように精度が高い麻酔気化装置といえる。

この装置によって気化し得る吸入麻酔薬の種類は、ハロタンをはじめ、エンフルレン・セボフルレン・イソフルレン等の液体麻酔薬において使用可能である。しかしながら、麻酔ガス濃度が正確といえども麻酔ガスモニター等で一応チェックする必要性はあるし、動物の麻酔状態がどのように推移しているかは、常に確認する必要がある。

7) MAC について

動物実験を行う上で、適切な一定の麻酔深度のもとで行うことは、実験結果や評価に影響するばかりか、動物実験福祉の観点からも非常に重要な事である。そこで各麻酔薬共通で客観的な数値で比較できる MAC (minimum alveolar concentration) は、1963年、Merkel と Eger が equipotency (同じ強さ) を表す指標として提唱された。この測定方法は、麻酔前投薬を用いず、酸素と各吸入麻酔薬のみでマスクにより導入、筋弛緩薬の投与無しに挿管、麻酔維持も酸素と吸入麻酔薬のみで行う。呼吸は PaCO₂ 値 (動脈血炭酸ガス分圧: 正常値 35-40mmHg) を一定にするため、一般にレスピレーターを使用する。次に、挿管内チューブ内に挿入した細いチューブより呼気ガスを採取し、呼気麻酔ガス濃度を連続的にモニターする。呼気麻酔ガスの濃度が、15分間以上安定した後、

表 8 動物での MAC の算出方法

| | | | | | | |
|-------|---------|-----|------|------|------|------|
| 例 1 : | 0.8 (%) | (+) | | | | |
| | 1.0 | (-) | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.9 |
| | 0.8 | (+) | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.9 |
| | 1.0 | (-) | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.9 |
| 例 2 : | 0.8 (%) | (+) | | | | |
| | 1.0 | (+) | 1.10 | 1.10 | 1.10 | 1.10 |
| | 1.20 | (-) | 1.10 | 1.10 | 1.10 | 1.10 |
| | 1.0 | (+) | 1.10 | 1.10 | 1.10 | 1.10 |
| | 1.20 | (-) | 1.10 | 1.10 | 1.10 | 1.10 |

イヌ等の動物では一般に tail clamp 法で麻酔程度を推定する。すなわち、1 分間尾の付け根を鉗子で強く clamp し、手、足、頭などの大きな動きが見られた場合を陽性 (+) とする。呼吸麻酔ガスの設定は、たとえば表 8 例 1 のように、まず 0.8% で (+) の場合は、次に約 20% すなわち 1.0% まで濃度を上昇させる。15 分間安定した後、再び tail clamp を行い判定し、(+), (-) が交互に 3 つできるまで繰り返し行う。もしも、例 2 のように 0.8% で (+)、さらに 20% でも (+) の場合には、さらに、20% 上昇させ 1.20% で同様の方法に従い測定し、(+), (-) 三つでの平均により MAC の値を求める。

MAC に影響する因子として、1) tail clamp による刺激方法がある。最大の強さの刺激で 50v の電気刺激に相当すると言われている。2) 麻酔時間：麻酔を長時間かけていると、麻酔を浅くしても維持出来るような印象を受ける。しかし、MAC の麻酔時間による変動については、イヌでの 8 時間以上の麻酔でも MAC に変化はなく、時間、日を変えても大きな変化は見られない。3) 動物種および薬物における MAC: 動物種内での MAC の変動は 10-20% の範囲であり、年齢、体温、測定方法などの相違を考え合わせると非常に小さく、また、種間の MAC の違いにしても 2 倍以内で、吸入麻酔薬られる。4) 雌雄の比較：有意な変動は見られなかった。5) 酸塩基平衡：塩基および重曹投与による実験的代謝性アシドーシスを表すアルカローシスでは、代謝性を示す Base Excess が +7~-12mEq/l の範囲内では、MAC には影響無く、また、PaCO₂ の変化では、イヌでは 10-90mmHg の範囲内では MAC の比較基準としては非常に優れているものと考えには影響がない。また、pH については、一般に動

脈血 pH より脳脊髄液 (CSF) pH の方が意識状態を良く反映すると言われていることから、MAC も同様、動脈血 pH、[HCO₃⁻]、PaCO₂ が大きく変動しても CSFpH が 7.1 以上あれば、MAC には大きな変動はない。6) 低酸素血症と高酸素血症：PaO₂ が 30mmHg 前後に低下すると意識と同様、イヌでは PaO₂ 40mmHg 以下で MAC は低下しはじめ、30mmHg で急激に低下を示す。一方、高酸素血症では、PaO₂ が 500mmHg 以上でも MAC には影響は見られない。7) 貧血：組織が低酸素による代謝性アシドーシスのない状態で、PaO₂ を変化させず、徐々に酸素含量を低下させると、ヘマトクリット (Hct) 10% 酸素含量 4.3ml/dl までは、MAC には変化が認められない。8) 低血圧と高血圧：低血圧の程度、速さによる影響が認められる一方、高血圧については、その発現機序が MAC の変化に大きく影響される。9) 年齢：ハロタンによる MAC の変動は、新生児 1.1% が加齢とともに徐々に低下し、80 歳で 0.63% まで下降する。F344 Rat でのハロタン MAC は、5 カ月令で 1.23、14 カ月令で 1.21 と差はないが、25 カ月令では 1.05 と有意に低下する。10) 体温：ハロタンでは、37 度から 27 度まで低下させると、MAC は 5% 低下する。一方、37 度から 41 度まで温度を上昇させると、1 度につき MAC は 8% 上昇する。42 度以上では死亡する。11) 麻酔前投薬：鎮痛薬は、疼痛域値を上昇させ、MAC を低下させる。12) 妊娠および月経周期：妊娠や黄体期に上昇するプロゲステロンは、麻酔作用を有するとされてきた。ヒツジで妊娠時の MAC がメトキシフルレン 32%、ハロタン 25%、アイソフルレン 40% それぞれ低下する。また、各種動物における各麻酔薬の MAC は、表 9 に示す。

表9 各種動物における各麻酔薬のMAC

| 麻酔薬 | ヒト | サル | イヌ | ウマ | ネコ | ウサギ | ラット |
|--------|------|------|------|------|------|------|------|
| ハロタン | 0.73 | 1.15 | 0.86 | 0.88 | 0.82 | 0.82 | 1.11 |
| エンフルラン | 1.68 | 1.84 | 2.20 | 2.12 | 1.20 | | |
| イソフルラン | 1.15 | 1.28 | 1.28 | 1.31 | 1.68 | | 1.38 |
| 笑気 | 1.05 | | 1.88 | | 2.55 | | 1.36 |

(Anesthesia. 262, 1986 より引用)

8) 麻酔覚醒時の注意

麻酔覚醒時すなわち術後の麻酔管理は、術中管理と同様に大切である。とかく動物実験後は術後管理が疎かになりがちである。むしろ術後管理は厳重に行う必要がある。以外に死亡事故が多い。完全に麻酔覚醒するまで確認する必要がある。また、次の事項についても監視する必要がある。

(1) 覚醒室の環境：小実験動物であるマウス・ラット等は、特別の麻酔覚醒室は準備する必要はないが、イヌ・ネコ・サル等の実験動物では、実験室とは別の麻酔覚醒室 (recovery room) を準備し、完全に麻酔覚醒するまで麻酔覚醒室で動物の状態を観察すべきである。麻酔覚醒が不十分な状態で飼育室へ戻す事は、他の動物への恐怖心をそそり実験データへも悪影響を及ぼしかねない。また、麻酔中ならびに麻酔後は低体温 (hypothermia) を来すので、体温の確保も大切である。そのためには、電気ヒーターや保温パット等の熱源を有するものが良く、ガーゼ等の薄く通気性の良すぎるものは適当でない。ケージ内の床敷等の清潔かつ保温性の優れたものを選択することも大切である。

(2) 麻酔覚醒期における実験動物の監視：動物が麻酔状態から完全に覚醒するまで、術者あるいは獣医師などから指導を受けた技術者が、施術動物を監視する必要がある。全身麻酔は、動物の生理現象を大きく変化させるものであるからである。最も大切な事柄は、麻酔覚醒遅延の問題がある。その監視の要点は、a) 意識：ピンブリック等で反応を見る。覚醒状態であれば反応陽性である。反応陰性時には再刺激を行って意識レベルを十分把握する必要がある。b) 循環：脈拍・血圧・皮膚や眼結膜の色調・発汗等を監視し、不整脈・頻脈・徐脈・心停止 (cardiac arrest) 等に特に注意すべきである。c) 呼吸：呼吸数・呼吸の深さ・呼吸の型・呼吸音等にあわせて、呼気終末炭酸ガス分圧の測定・動脈血血液ガス分析等が観察できたら理想である。とくに呼吸停止 (respiratory arrest, standstill) が、心停止より先に現われるので、その場合は人工呼吸を機器や手法で即座に行うべきである。また、ドキサプラム (doxapram) のような呼吸刺激剤を投与することも良い場合がある。d) 術後出血：手術傷のガーゼの様子を見れば出血

の状態がわかる。出血量が多ければ輸血・輸液等を行う必要がある。e) 各種ドレーンの作動状況：導尿・胃管・胸腔内ドレーン等の正常機能のチェック。f) 嘔吐・吐き戻し・沈下性肺炎：嚥下や咳そう反射は全身麻酔中抑制されるが、麻酔覚醒と共に徐々に回復する。また、動物が4時間以上同じ姿勢を保つようであれば、肺臓の鬱血・充血・沈下性の肺炎を引き起こす可能性があるもので、体の向きを変えてやるべきである。

(3) 輸液療法：術後には、出血をはじめとし、通常の水分摂取ができないばかりか、不感蒸泄もあり、貧血や脱水症状を来し易い。その場合、静脈が確保されていれば、デキストロース・セイリン (4%デキストロース、0.18%セイリン) あるいはセイリン (0.9%) 等を投与すると良い。また、皮下または腹腔経路からの投与はより容易である。重度の脱水症状は皮膚を摘むと、テント状になって元に戻らない状態になる。

(4) 創傷感染の予防：外科手術は、無菌的に手術をしているので創傷感染の発生は多くないように考えられがちであるが、皮膚のバリアーが手術創により破られているので、感染の危険性が十二分に考えられる。このようなことから術後には抗生物質投与が必要である。

(5) 術後の疼痛の処置：術後の疼痛は実験動物にとって非常に不快な感覚であるので取り除くべきである。

(6) 縫合糸の刺激で疼痛が発生する場合は、創傷治癒が達成された時点 (約1週間) でなるべく早く、縫合糸を取り去るべきである。安易に鎮痛剤を投与することは、副作用発現の可能性があり好ましくはないが、疼痛ある場合には大切である。

* 疼痛の認知：a) 活動 (activity)；姿勢、歩行状態等から不安など異常行動が認められる。b) 外観 (appearance)；ケージやオリの隅で弓なりの姿勢をとる。肛門の周囲に被毛や糞が付着していても毛づくろいせず、眼・鼻・口の周囲も汚れた状態となる。c) 気質 (temperament)；疼痛のある動物では攻撃的、咬癖、ひっかき、無気力等気質の変化が認められる。d) 発生 (vocalization)；急性疼痛の場合は大声を発する。これは長時間持続的なものもあるが、鼻を鳴らしたりすることもある。

げっ歯類の発声は、高周波音のためヒトには聞き取れない場合がある。e) 摂食行動 (feeding behavior); 摂食・摂水量は、疼痛があると減少する。激痛のある場合には停止する。f) 生理的变化 (alterations in physiological variables); 疼痛は、呼吸のパターンおよび数に影響し、深呼吸時に減少する。また、心拍は増加し、激痛は循環障害の発生原因となる。その部分の皮膚は蒼白となるので見分けられる。

* 疼痛ならびに苦痛の定量的判定 (quantitative assessment of pain and distress): 疼痛ならびに苦痛の定量的判定とは、臨床所見の必要範囲で体表から観察された反応に記号をつけて査定されたもので、その情報を点数化したものを体表スコアという。このスコアは表在性疼痛に関係が深く、高スコアを示す動物は、疑いもなく苦痛があり、鎮痛薬投与により体表スコアが減れば、疼痛や苦痛が減少したことを意味する。

* 疼痛軽減 (pain relief): 鎮痛薬投与は、術後期の疼痛を軽減させる方法として残されており、オピオイド鎮痛薬・麻薬性鎮痛薬と非ステロイド系の抗炎症 (NSAID) の2グループに分けられる。a) オピオイド系鎮痛薬: アゴニストとアンタゴニストの2活性物質に分けられる。

モルフィン作用があり、モルフィン作用を逆転さ

せる拮抗薬としても用いられる。

* オピオイドアゴニスト: モルフィン、ペチジン (メペリジン)、ペンタゾシン、ブプレノルフィン等と類似しており、ほかの感覚を失うことなくとう痛を軽減させるが、呼吸抑制の副作用がある。循環器系の副作用は少なく、バランス麻酔に使用されることがあるが、多量になると徐脈の原因になることがある。作用時間は2-4時間程度である。上記の他、メサドン、オキシモルホン、D-プロボキシフェン、コデイン (ジヒドロコデイン)、フェンタニール、アルフェンタニール等がある。

b) 非ステロイド系抗炎症薬: 中程度・低い鎮痛力薬物で、これらの複合体は、鎮痛作用と抗炎症作用とを有し、関節炎等の中程度の鎮痛に使用する。

* 以上の鎮痛薬の使用方法は、術後疼痛に主に使用するが、鎮痛薬の作用時間が短かいので、例えば、ペチジンは2-3hで、一日中投与することは出来ないが、ブプレノルフィンは8-12h作用が延長するので、かなりの長時間の鎮痛に役立つ。オピオイド系鎮痛薬で呼吸抑制が現れたら、オピエートの拮抗剤であるナロキソンを投与して治療する。

以上、最良の鎮痛効果を見いだし臨床応用することは、動物福祉上にもまた科学研究のためにも、本質的に考慮されるべきである。